



БЕЗОПИОИДНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ – ДАНЬ МОДЕ ИЛИ ВЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ?

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет), г. Москва,
Российская Федерация

Опиоидная аналгезия продолжает оставаться «золотым стандартом» послеоперационного обезбоживания в большинстве развитых стран. В то же время в последние годы накоплены данные, свидетельствующие о негативном влиянии опиоидов на течение раннего послеоперационного периода. Помимо традиционных побочных эффектов этих препаратов (угнетение сознания, избыточная седация, тошнота и т.д.), рассматривается их способность формировать опиоид-индуцированную гипералгезию, оказывать иммуносупрессивное действие, снижать мощность местных анестетиков. Кроме того, опиоидная аналгезия препятствует реализации концепции ускоренной послеоперационной реабилитации пациентов (fast-track surgery и ERAS). В обзоре рассматриваются современные возможности проведения безопиоидной или низкоопиоидной анестезии в основном при лапароскопических операциях. Отказаться от применения опиоидных анальгетиков или сократить до минимума их дозировки в периоперационный период позволяет концепция мультимодальной аналгезии. Мультимодальная аналгезия предусматривает одновременное назначение двух и более препаратов, воздействующих на разные уровни формирования острого болевого синдрома. В обзоре дана характеристика основных компонентов безопиоидной анестезии и аналгезии (НПВС, парацетамола, дексметомидина, габапентина, кетамина, лидокаина, дексаметазона) с позиций доказательной медицины. Представлены схемы безопиоидной анестезии и аналгезии при ряде хирургических вмешательств, в частности, при лапароскопической холецистэктомии и лапароскопической гемиколонэктомии.

Ключевые слова: безопиоидная анестезия, аналгезия, мультимодальная аналгезия, нестероидные противовоспалительные средства, дексметомидин, габапентин, лидокаин, кетамин, дексаметазон

Opioid analgesia continues to be the “gold standard” of postoperative analgesia in most developed countries. At the same time, in recent years, evidence has been accumulated indicating the negative impact of opioids on the course of the early postoperative period. In addition to the traditional side effects of these drugs (depression of consciousness, excessive sedation, nausea, etc.), their ability to form opioid-induced hyperalgesia, to have an immunosuppressive effect, to reduce the power of local anesthetics is considered. In addition, opioid analgesia prevents the implementation of the concept of accelerated postoperative patient rehabilitation (fast-track surgery and ERAS). The review examines the modern possibilities of conducting free or low-opioid anesthesia, mainly during laparoscopic surgery. The concept of multimodal analgesia makes it possible to refuse the use of opioid analgesics or to minimize their dosage in the perioperative period. Multimodal analgesia involves the simultaneous administration of two or more drugs that affect different levels of the formation of acute pain. The characteristics of the main components of opioid-free anesthesia and analgesia (NSAIDs, paracetamol, dexmedetomidine, gabapentin, ketamine, lidocaine, dexamethasone) are described from the standpoint of evidence-based medicine. The schemes of opioid-free anesthesia and analgesia in a number of surgeries are presented, in particular, with laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic hemicolectomy.

Keywords: opioid-free anesthesia, analgesia, multimodal analgesia, NSAID, dexmedetomidine, gabapentin, lidocaine, ketamine, dexamethasone

Novosti Khirurgii. 2019 Nov-Dec; Vol 27 (6): 700-715

The articles published under CC BY NC-ND license

Opioid-Free Anaesthesia and Analgesia – Tribute to Fashion or the Imperative of Time?

A.M. Ovechkin, S.V. Sokologorskiy, M.E. Politov



Введение

Опиоидные анальгетики – друзья или враги?

В течение многих десятилетий назначение опиоидных анальгетиков рассматривалось в качестве «золотого стандарта» послеоперационного обезбоживания в большинстве стран мира. Ретроспективное исследование, включившее более 300000 пациентов 380 клиник США, ре-

зультаты которого были опубликованы в 2013 г., показало, что опиоиды в послеоперационный период получали более 95% из них [1].

Данные доклада Международного комитета по контролю за наркотиками при ООН 2010 года свидетельствуют о том, что по среднему потреблению наркотических анальгетиков США (39487 статистических условных доз на 1 млн. человек в сутки) лидируют в мире, практически в два раза опережая находящуюся на втором

месте Канаду (20632 статистические условные дозы на 1 млн. человек в сутки) [2].

Безусловно, послеоперационная опиоидная аналгезия характеризуется высокой эффективностью, особенно если она проводится по принятой на Западе методике контролируемого пациентом внутривенного болюсного введения морфина (patient-controlled analgesia). Однако в течение последних 15–20 лет накопилось достаточно негативной информации, свидетельствующей о повышении частоты послеоперационных осложнений, связанных с назначением опиоидных анальгетиков, и даже увеличении летальности [3].

Крупное эпидемиологическое исследование, включившее 60722 пациента хирургического профиля, получавших опиоидные анальгетики в послеоперационный период, выявило связанные с их назначением побочные эффекты в 2,7% случаев [4]. Наиболее часто отмечались тошнота и рвота (67% всех осложнений), а также покраснение кожи и кожный зуд (еще 33,5%).

По данным другого исследования, выполненного у пациентов ортопедического профиля (средний возраст 60,2 года), частота осложнений опиоидной аналгезии была существенно выше и достигала 54,2% [5]. При этом 25,6% пациентов имели два и более побочных эффекта, а 7,2% — три и более. По частоте лидировали тошнота и рвота (36,1%), запоры (6,5%), снижение уровня сознания (3,7%). Побочные эффекты опиоидной аналгезии увеличивали сроки пребывания пациентов в клинике на 18–80% (в зависимости от их числа и выраженности).

Экономический анализ, выполненный на базе одной клиники (LDS-госпиталь, Солт-Лэйк-Сити, США), показал, что побочные эффекты опиоидных анальгетиков повышают затраты на лечение на 7,4%, а также средние сроки пребывания пациентов в клинике на 10,3% [1].

По мнению E. Kessler et al., в целом периоперационное назначение опиоидов ассоциируется с возникновением побочных эффектов более чем у 13% пациентов [6].

Помимо общеизвестных побочных эффектов препаратов этой группы (тошнота, рвота, угнетение дыхания, моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), избыточная седация и т.д.), в последнее десятилетие были выявлены дополнительные отрицательные эффекты опиоидной аналгезии.

1. Опиоид-индуцированная послеоперационная гипералгезия, которая, помимо повышения интенсивности острой послеоперационной боли, является и фактором риска формирования хронического послеоперационного болевого синдрома. В настоящее время доказано, что

даже кратковременное интраоперационное введение опиоидных анальгетиков (короткого действия) может привести к формированию острой толерантности к опиоидам, проявлением которой будет являться снижение аналгетического эффекта и повышение потребности в опиоидах [7]. Выраженность опиоид-индуцированной гипералгезии имеет дозозависимый характер. Выявлена способность опиоидных анальгетиков первоначально активировать антиноцицептивную систему, а во вторую очередь вызывать активацию проноцицептивной системы [8]. Проявлением последней является феномен центральной сенситизации, в основе которого лежит активация возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) и повышение реактивности N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Активация опиоидами μ -рецепторов инициирует повышение реактивности NMDA-рецепторов посредством удаления блокирующих ионов Mg^{2+} из их рецепторных каналов. Индуцированная опиоидами гипералгезия (снижение болевых порогов), крайним проявлением которой является аллодиния, как правило, имеет отсроченный характер. Острая толерантность к опиоидам способствует повышению интенсивности послеоперационного болевого синдрома и увеличению доз анальгетиков, требуемых для его купирования. Профилактика острой толерантности подразумевает параллельное опиоидам назначение препаратов, предотвращающих активацию NMDA-рецепторов (в частности, микродоз кетамина, см. ниже).

2. Обусловленная опиоидной аналгезией послеоперационная иммуносупрессия (доказанное в экспериментальных и клинических исследованиях повышение риска образования метастазов и рецидивов злокачественной опухоли на фоне послеоперационного обезболивания опиоидами вообще и морфином в особенности).

Существует ряд доказательств того, что степень активности μ -опиатных рецепторов оказывает непосредственное влияние на раковую прогрессию. Имплантация раковых клеток и введение морфина экспериментальным животным с деструктированными μ -опиатными рецепторами не приводили к образованию опухоли, в то время как при наличии интактных рецепторов — опухолевый рост наблюдался в 100% случаев [9]. Опиоиды оказывают негативное влияние на активность натуральных клеток-киллеров (НКК), продукцию иммуностимулирующих цитокинов, активность фагоцитов и продукцию антител. Морфин в дозозависимом режиме подавляет цитотоксический эффект НКК. Установлено, что морфин, помимо всего прочего, является стимулятором опухолевого

ангиогенеза и способствует прогрессии рака молочной железы [10].

Влияние опиоидных анальгетиков на иммунный статус исследовалось и в клинике, где было показано негативное влияние фентанила на цитотоксический эффект НКК [11]. Это влияние имело дозозависимый характер, в частности, введение как высоких (75–100 мкг/кг), так и низких (до 6 мкг/кг) доз фентанила сопровождалось сходным угнетением цитотоксического эффекта НКК (\approx на 20%), однако при использовании высоких доз фентанила супрессия имела более длительный характер (>48 часов послеоперационного периода).

3. Индуцированное опиоидами снижение мощности местных анестетиков. В хирургических клиниках в последние годы наблюдается неуклонный рост числа наркозависимых пациентов. Анестезия и аналгезия у данного контингента представляет собой сложную задачу. В данной ситуации особенно привлекательными кажутся различные методы регионарной анестезии и аналгезии, однако в клинических и экспериментальных исследованиях было отмечено снижение мощности местных анестетиков у пациентов данной категории [12, 13].

В частности, было продемонстрировано существенное снижение длительности спинальной анестезии 5% лидокаином у пациентов с опиоидной зависимостью [12]. В экспериментальных исследованиях были получены данные о 3-кратном снижении мощности лидокаина при блокаде седалищного нерва у животных, которым в течение нескольких дней до этого вводили морфин [14]. В таких случаях может потребоваться увеличение доз и повышение концентраций растворов местных анестетиков, что, в свою очередь, создает риск их системных токсических эффектов.

Механизмы опиоид-индуцированного снижения мощности местных анестетиков изучены недостаточно. Предполагают опиоид-индуцированное изменение функций Na^+ и K^+ -каналов, снижение количества открытых Na^+ -каналов (как известно, анестетики взаимодействуют только с открытыми, активированными Na^+ -каналами) [15]. В качестве еще одного фактора резистентности рассматривается изменение активности спинальных нейронов за счет способности морфина воздействовать на микроглию задних рогов спинного мозга [16].

Следует остановиться еще на одном негативном факторе применения опиоидных анальгетиков в интра- и раннем послеоперационном периоде — формировании наркотической зависимости. На протяжении многих лет мы полагали, что данное нежелательное явление

возможно лишь в результате длительного применения препаратов обсуждаемой группы, а кратковременное периоперационное назначение подобного риска не несет. Увы, это не так. В 2016 году в журнале JAMA были представлены данные огромного эпидемиологического исследования, включившего 641941 пациента хирургического профиля [17]. Все пациенты ранее не имели наркотической зависимости. Среди оперированных пациентов потребность в хроническом приеме опиоидов в течение одного года варьировала от 0,12% после кесарева сечения до 1,4% после тотального эндопротезирования коленного сустава.

За исключением вмешательств по поводу удаления катаракты, лапароскопической аппендэктомии и трансуретральной резекции предстательной железы, все операции ассоциировались с повышением риска хронического употребления опиоидов.

Дополнительными факторами риска являлись следующие: возраст >50 лет, мужской пол, наличие алкогольной зависимости в анамнезе, депрессия, прием бензодиазепинов и антидепрессантов, высокая послеоперационная доза опиоидных анальгетиков, длительность их назначения >10 суток.

Проблема индуцированной послеоперационным назначением опиоидов наркотической зависимости не очень актуальна для нашей страны, поскольку широкому применению этих препаратов в послеоперационный период препятствуют сохраняющиеся в РФ законодательные ограничения их использования, в т.ч. Приказ МЗ РФ 917н «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения» от 01.12.2016 г.

Наиболее важным обстоятельством, на наш взгляд, помимо всего вышеупомянутого негатива в отношении опиоидных анальгетиков, является все более широкое внедрение в отечественную хирургическую практику принципов ускоренной послеоперационной реабилитации пациентов, обозначенных в зарубежной литературе как «fast-track surgery», а также в форме более современной концепции «Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)». Ключевыми моментами, позволяющими реализовать принципы ускоренного послеоперационного восстановления пациентов, являются следующие: 1) применение малоинвазивных методик хирургического лечения (эндоскопическая хирургия); 2) использование в схемах анестезиологического обеспечения препаратов и методик кратковременного действия, не ока-

зывающих негативного влияния на скорость послеоперационной реабилитации пациентов; 3) отсутствие осложнений раннего послеоперационного периода, основными из которых являются некупированный болевой синдром, послеоперационная тошнота и рвота, избыточная седация, нарушения моторной функции нижних конечностей.

Из вышесказанного следует, что концепции ускоренной реабилитации не соответствуют такие методики послеоперационного обезболивания, как продленная эпидуральная анальгезия, все варианты продленных блокад периферических нервов нижних конечностей, а также системная опиоидная анальгезия.

Собственно говоря, о необходимости разработки и внедрения в практику методов безопиоидного или практически безопиоидного послеоперационного обезболивания еще в конце XX века впервые заговорили наши западные коллеги, в частности, датский профессор Henrik Kehlet, основоположник упомянутой концепции «fast-track surgery» [18]. Что заставило представителя страны, на протяжении многих лет лидировавшей в Европе по объемам назначения опиоидных анальгетиков, поставить вопрос о резком ограничении их использования? Очевидно, несоответствие назначения массивных доз опиоидов и связанных с ними побочных эффектов самому принципу «fast-track surgery».

Таким образом, в настоящее время является очевидной необходимость всяческого сокращения доз опиоидных анальгетиков в периоперационный период, а при возможности и полный отказ от применения препаратов этой группы. С этой точки зрения весьма привлекательным представляется широкое использование неопиоидных анальгетиков, рациональные комбинации которых позволяют справиться с послеоперационной болью без применения опиоидов или же (при высокой интенсивности послеоперационного болевого синдрома) существенно снизить потребность в опиоидных анальгетиках, оказывая так называемый опиоид-сберегающий эффект.

Перспективы безопиоидной или «мало-опиоидной» анестезии и анальгезии

На сегодняшний день существуют два источника, основанных на принципах доказательной медицины в области периоперационного обезболивания. Прежде всего, это монография «Acute Pain Management: Scientific Evidence», издаваемая Ассоциацией анестезиологов и реаниматологов Австралии и Новой Зеландии раз в пять лет и содержащая все последние данные

об эффективности тех или иных препаратов и методик обезболивания, имеющие доказательство самого высокого уровня. Ориентироваться будем на последнее, 4-е издание 2015 года [19].

В определенной степени наши предложения по безопиоидному послеоперационному обезболиванию будут основываться на последней (2016 г.) версии американских рекомендаций «Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline», разработанной совместно Американским обществом боли (APS), Американским обществом регионарной анестезии и лечения боли (ASRA) и Американским обществом анестезиологов (ASA) [20].

Итак, основным принципом послеоперационного обезболивания сегодня является концепция мультимодальной анальгезии.

Доказательная база мультимодальной анальгезии.

1. Рекомендуются применять мультимодальную анальгезию, то есть совместное использование различных анальгетиков и технологий обезболивания в сочетании с нефармакологическими методами послеоперационного обезболивания у взрослых и детей (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) [20].

2. Габапентин, неселективные НПВС, внутривенная инфузия лидокаина и кетамина оказывают опиоид-сберегающий эффект и снижают частоту вызванных опиоидами побочных эффектов (уровень доказательности – I) [19].

Концепция мультимодальной анальгезии впервые была предложена в 1993 году вышеупомянутым Henrik Kehlet, опубликовавшим в соавторстве с Joergen Dahl в журнале «Anesthesia & Analgesia» статью, название которой можно перевести как «Значение «мультимодальной» или «сбалансированной анальгезии» в лечении послеоперационной боли» [18].

Говоря о перспективах развития предложенной концепции мультимодальной анальгезии, Н.Кehlet и J.Dahl [18] наметили два основных направления: 1) разработка оптимальных комбинаций препаратов и методов обезболивания, желательно, обладающих синергизмом эффектов; 2) изучение совместного применения мультимодальной анальгезии и принципа «предупреждающей» (pre-emptive) анальгезии, когда обезболивание начинается до возникновения ноцицептивной стимуляции (до кожного разреза). Подобное сочетание, по мнению авторов, должно оптимизировать анальгетический эффект и позитивно влиять на течение раннего послеоперационного периода в целом.

Основной задачей данной методики сегодня является не только достижение адекватного

послеоперационного обезболивания, но и максимальное ограничение использования опиоидных анальгетиков в периоперационный период.

Наиболее перспективными областями применения безопиоидной или низкоопиоидной анестезии и аналгезии сегодня являются следующие:

- Лапароскопические операции.
- Торакокопические операции.
- Операции по поводу морбидного ожирения.
- Операции у пациентов, страдающих синдромом сонного апноэ.
- Ряд операций на позвоночнике.
- Ряд операций на голове и шее.

В качестве наиболее эффективных компонентов мультимодальных схем безопиоидной или низкоопиоидной анестезии и аналгезии рассматриваются следующие:

- НПВС (с учетом всех противопоказаний и ограничений).
- Парацетамол (внутривенная инфузия).
- Дексметомидин.
- Кетамин (в субанестетических дозах).
- Габапентин.
- Лидокаин (внутривенная инфузия).
- Дексаметазон.

Далее представляется краткая характеристика вышеупомянутых препаратов с позиций доказательной медицины, а также некоторые схемы их сочетанного применения для анестезиологического обеспечения тех или иных хирургических вмешательств.

НПВС

Нестероидные противовоспалительные препараты являются одними из наиболее широко используемых анальгетиков. На сегодняшний день имеются следующие данные доказательной медицины:

1. НПВС являются эффективными препаратами для послеоперационного обезболивания, уровень доказательности — I [19].

2. Сочетание неселективных НПВС с парацетамолом повышает качество обезболивания по сравнению с назначением каждого из препаратов по отдельности, уровень доказательств — I, наиболее эффективной является комбинация ибупрофен+парацетамол, уровень доказательности — I [19].

3. Периоперационное назначение неселективных НПВС повышает риск малых и больших геморрагических осложнений в послеоперационный период, по сравнению с плацебо, уровень доказательности — I [19].

4. НПВС и коксибы в равной степени вызывают побочные эффекты со стороны сердеч-

но-сосудистой системы, в частности, повышают частоту развития острого инфаркта миокарда, уровень доказательности — I [19].

Применение НПВС обосновано с точки зрения патогенеза острой боли, поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалительной реакцией. Медиаторы воспаления (брадикинин, простагландины, серотонин, субстанция Р, гистамин и др.) активируют болевые рецепторы (ноцицепторы).

При сочетанном назначении с опиоидными анальгетиками НПВС позволяют снизить эффективную суточную дозу опиоидов на 38-40% (опиоид-сберегающий эффект), а также снизить частоту ряда присущих опиоидам побочных эффектов.

В то же время препараты данной группы характеризуются целым рядом побочных эффектов, существенно ограничивающих их применение; 1) повышенная послеоперационная кровоточивость тканей, обусловленная нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза; 2) ulcerогенное действие; 3) нефротоксическое действие (противопоказаны при клиренсе креатинина <50 мл/мин, относительно противопоказаны при гиповолемии, а также в старческом возрасте, когда снижается скорость клубочковой фильтрации); 4) способствуют развитию повторного инфаркта миокарда у пациентов, ранее перенесших инфаркт, противопоказаны для обезболивания после операций аорто-коронарного шунтирования.

Очень важными с клинической точки зрения являются данные о способности НПВС повышать риск несостоятельности кишечных анастомозов в колоректальной хирургии. Анализ результатов хирургического лечения 13082 пациентов, перенесших операции на толстом кишечнике в различных клиниках США, показал повышение частоты несостоятельности анастомозов на 24% у пациентов, которые в периоперационный период получали НПВС [21].

Годом позже были опубликованы данные еще более масштабного исследования (398752 пациента, перенесших операции на желудочно-кишечном тракте), выполненного в клинике университета Вашингтона (Сиэтл, США) и посвященного влиянию кеторолака на течение послеоперационного периода [22]. Кеторолак использовался в схемах обезболивания у 19937 пациентов (5%). Пациенты, получавшие кеторолак, имели достоверно большую частоту повторных операций, обусловленных несостоятельностью анастомозов (2,3% vs 2,0%, $p=0,004$), и повторных госпитализаций в течение 30 суток (8,0 vs 7,3, $p<0,001$).

Полагают, что негативное влияние НПВС

вообще и кеторолака в частности обусловлено их влиянием на функции гранулоцитов (подавление хемотаксиса и бактерицидной активности), которые играют важную роль в острой фазе заживления ран. Кроме того, препараты этой группы способны подавлять миграцию эпителиальных клеток, препятствуя восстановлению целостности слизистой оболочки ЖКТ.

Таким образом, НПВС сегодня должны рассматриваться как эффективные компоненты схем безопиоидной или низкоопиоидной анальгезии, позволяющие купировать болевой синдром после операций малой и средней травматичности. Безопасность применения НПВС определяется адекватной оценкой состояния больных, с учетом имеющихся противопоказаний (в том числе отказом от их использования в колоректальной хирургии) и кратковременностью назначения.

Парацетамол

Парацетамол (ацетаминофен), синтезированный еще в 1887 году, является одним из наиболее широко используемых медицинских препаратов в мире. Интерес к нему как к препарату для послеоперационного обезболивания, обострился после появления на фармацевтическом рынке формы для внутривенного введения. В Европе внутривенная форма парацетамола используется с 2002 года, в США получила одобрение FDA в 2010 году. На сегодняшний день имеются следующие данные доказательной медицины:

1. Парацетамол является эффективным анальгетиком для лечения острой боли, частота его побочных эффектов сопоставима с аналогичным показателем плацебо, уровень доказательности — I [19].

2. Сочетание неселективных НПВС с парацетамолом повышает качество обезболивания, по сравнению с назначением каждого из препаратов по отдельности, уровень доказательств — I, наиболее эффективной является комбинация ибупрофен+ парацетамол, уровень доказательности — I [19].

3. Гепатотоксический эффект при использовании терапевтических доз парацетамола возникает крайне редко (уровень доказательности IV), риск его возникновения не повышается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, уровень доказательности — I [19].

У взрослых и подростков весом >50 кг разовая доза для в/в введения составляет 1 г, вводится посредством в/в инфузии длительно — не менее 15 минут. Кратность введения 4-6 часов, максимальная суточная доза — 4 г. У детей старше 2 лет, подростков и взрослых ве-

сом <50 кг разовая доза определяется из расчета 15 мг/кг, кратность введения остается прежней. В настоящее время парацетамол рассматривается как препарат первой линии (в комбинации с другими неопиоидными анальгетиками, препарат ни в коем случае не должен использоваться для послеоперационного обезболивания в «моновиде») для купирования боли низкой и средней интенсивности. Кроме этого, он может быть компонентом схем мультимодальной анальгезии и при более интенсивном болевом синдроме. С клинической точки зрения, его анальгетический эффект сопоставим с таковым аспирина и уступает эффекту большинства препаратов группы НПВС [23].

Парацетамол является хорошо переносимым препаратом. Как указано выше, частота побочных эффектов парацетамола приближается к аналогичному показателю плацебо. Основные опасения применения препарата традиционно связывают с его потенциальной гепатотоксичностью, однако она реальна лишь при превышении терапевтических доз (4 г/сутки). Парацетамол может применяться и у пациентов с непрогрессирующими заболеваниями печени, при условии снижения суточной дозы с 4 до 3 г (по 1 г 3 раза в сутки). Парацетамол не оказывает нефротоксического эффекта, однако почечная недостаточность с клиренсом креатинина <30 мл/мин является противопоказанием для его назначения.

Таким образом, парацетамол является достаточно эффективным и безопасным компонентом схем безопиоидной и низкоопиоидной мультимодальной анальгезии. Основное преимущество препарата заключается в том, что частота его побочных эффектов близка к аналогичному показателю плацебо. Парацетамол является препаратом комбинации и не должен применяться для послеоперационного обезболивания в моновиде. Наиболее эффективно сочетание парацетамола с НПВС (синергистический эффект подтвержден данными доказательной медицины самого высокого уровня). При более травматичных вмешательствах эта комбинация может рассматриваться в качестве базиса мультимодальной анальгезии.

Дексметомидин

Дексметомидин, селективный агонист α -2 адренорецепторов, в настоящее время достаточно широко используется в клинической практике в качестве препарата для седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также как средство первой линии для купирования послеоперационного делирия.

Однако накопленные на протяжении по-

следних пяти лет данные позволяют рассматривать дексмететомидин как перспективный компонент схем мультимодальной анестезии и послеоперационной аналгезии, т.е. существенно расширить возможности его применения [24, 25, 26].

На сегодняшний день имеются следующие данные доказательной медицины:

1. Периоперационное внутривенное введение агонистов α -2 адренорецепторов (дексмететомидина и клонидина) снижает интенсивность послеоперационной боли, потребность в опиоидных анальгетиках, частоту тошноты без удлинения времени послеоперационного восстановления пациентов, однако частота и выраженность побочных эффектов (брадикардия и гипотензия) могут ограничивать их применение в клинике, уровень доказательности — I [19].

2. Добавление дексмететомидина к раствору местного анестетика при выполнении блокады плечевого сплетения увеличивает длительность анестезии и аналгезии, уровень доказательности — I [19].

Аналгетический эффект дексмететомидина, как и седативный, обусловлен его воздействием на рецепторы голубого пятна, расположенного в стволе головного мозга. Результатом является ограничение передачи ноцицептивных стимулов (трансмиссии) через нейроны задних рогов спинного мозга [27]. Дексмететомидин усиливает высвобождение ацетилхолина в спинальных интернейронах, что ведет к увеличению синтеза оксида азота, также вовлеченного в механизмы модуляции ноцицепции [28].

В значительном количестве исследований доказана способность интраоперационного введения дексмететомидина снижать интенсивность послеоперационного болевого синдрома, уменьшать потребность в опиоидных анальгетиках и, соответственно, связанные с их назначением побочные эффекты.

Нагрузочная доза 1 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,7 мкг/кг/час, начатой за 15 мин до индукции общей анестезии, является эффективной методикой предотвращения формирования гиперальгезии, индуцированной введением опиоидных анальгетиков короткого действия [29].

Имеются данные ряда метаанализов, изучавших влияние интраоперационного введения дексмететомидина на интенсивность послеоперационного болевого синдрома в целом. Метаанализ Le Bot et al., заключил, что интраоперационное использование дексмететомидина существенно снижает послеоперационную потребность в морфине, умеренно снижает

интенсивность боли, а также уменьшает частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) в первые 24 часа после операции [25]. Другой мета-анализ (9 исследований, 492 пациента) оценивал интенсивность боли через 1, 2, 4, 24 и 48 часов после операции у пациентов, которым вводился дексмететомидин или плацебо [30]. На всех этапах исследования пациенты, получавшие дексмететомидин, имели более низкие оценки интенсивности болевого синдрома.

Свойства дексмететомидина позволяют рассматривать его как перспективный компонент схем общей анестезии. В ряде ситуаций (при многих лапароскопических операциях, в хирургии морбидного ожирения, у пациентов, страдающих наркотической зависимостью) включение препарата в схемы периоперационного обезболивания позволяет реализовать концепцию безопиоидной анестезии, которая существенно ускоряет послеоперационную реабилитацию, а также снижает риск развития ряда серьезных осложнений раннего послеоперационного периода.

В Российской Федерации значительный опыт безопиоидной анестезии при хирургическом лечении морбидного ожирения (в основном лапароскопическая продольная резекция желудка) накоплен в московском Центре эндохирургии и литотрипсии [31]. У пациентов данной категории (индекс массы тела $48 \pm 5,3$ кг/м²) осуществляют интраоперационную инфузию смеси, содержащей 600 мг лидокаина, 50 мг кетамина, 100 мкг дексмететомидина и 5 г сульфата магния, со скоростью 1-1,3 мл/кг тощей массы тела в час.

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработана и успешно применяется методика безопиоидной анестезии при онкохирургических вмешательствах в области головы и шеи [32]. Методика предусматривает инфузию дексмететомидина со скоростью 3 мкг/кг/час и 1% лидокаина 4,5 мг/кг/час, которую начинают за 20-30 мин до интубации трахеи. Нагрузочная доза дексмететомидина — 1 мкг/кг, лидокаина — 1,5 мг/кг. Индукция анестезии осуществляется пропофолом, поддержание анестезии — ингаляцией севофлурана 1-1,5 минимальной альвеолярной концентрации. Во время операции продолжается инфузия дексмететомидина 0,7-1 мкг/кг/час и лидокаина 1-1,5 мг/кг/час. Введение дексмететомидина прекращается за $49,6 \pm 12$ мин до окончания операции. Предложенная методика позволяет осуществить фиброоптическую интубацию трахеи (или трахеостомии) при сохраненном самостоятельном дыхании пациента. Кроме того, исключение из схемы анестезии опиоидных анальгетиков и

бензодиазепинов способствует быстрому пробуждению пациентов, без признаков остаточной седации и угнетения дыхания.

Кетамин

Интерес к этому достаточно старому анестезиологическому препарату возродился в 1990 году, когда было открыто, что препарат является неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, способным препятствовать развитию гипералгезии.

На сегодняшний день имеются следующие данные доказательной медицины:

1. Периоперационное назначение кетамина снижает частоту формирования хронического послеоперационного болевого синдрома, уровень доказательности — I [19].

2. Периоперационное внутривенное введение кетамина снижает потребность в опиоидных анальгетиках, удлиняет время первого требования анальгетика, уровень доказательности — I [19].

3. Кетамин снижает интенсивность послеоперационной боли у наркозависимых пациентов, уровень доказательности — II [19].

4. Внутривенная инфузия кетамина может использоваться в качестве компонента мультимодальной анальгезии у взрослых (слабая рекомендация, средний уровень доказательности) [20].

Степень послеоперационной гипералгезии определяется площадью зоны сниженных болевых порогов вокруг операционной раны и находится в прямой зависимости от интраоперационной дозы опиоидных анальгетиков. По мнению некоторых специалистов, использование высоких доз фентанила во время операции должно сопровождаться параллельным введением субанестетических доз кетамина [33]. В противном случае создаются предпосылки для формирования хронического послеоперационного болевого синдрома [33].

В большинстве исследований используется болюсная доза кетамина ($\approx 12,5$ мг) во время индукции общей анестезии, которая сопровождается последующей инфузией препарата во время операции со скоростью 2–3 мкг/кг/мин. При этом суммарная интраоперационная доза кетамина обычно не превышает 50 мг, что исключает появление таких побочных эффектов препарата, как галлюцинации, гиперсаливация и т.п.

Антигипералгезивный эффект малых доз кетамина подтвержден данными доказательной медицины. В частности, систематизированный обзор 2004 года (анализ 24 исследований) дает однозначное заключение о снижении интенсивности боли и потребности в опиоидах на фоне

назначения кетамина [34]. Примечательно, что длительность эффекта значительно превышала длительность действия самого кетамина.

Кокрановский обзор 2006 года включает 37 исследований, в 27 из них был отмечен положительный результат применения субанестетических доз кетамина. В нем же отмечены такие положительные эффекты кетамина, как снижение потребности в опиоидных анальгетиках, уменьшение частоты послеоперационной тошноты и рвоты [35].

Габапентин

Габапентин (препарат из группы антиконвульсантов) ранее достаточно широко применялся для лечения хронических нейрогенных болевых синдромов. В последние годы был выполнен ряд исследований, продемонстрировавших положительное влияние габапентина на острую послеоперационную боль и снижение риска формирования хронического послеоперационного болевого синдрома.

На сегодняшний день имеются следующие данные доказательной медицины:

1. Назначение лигандов α -2-дельта субъединиц (в частности, габапентина) в периоперационный период снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в опиоидных анальгетиках, уменьшает частоту тошноты и рвоты, кожного зуда, но повышает риск избыточной седации, уровень доказательности — I [19].

2. Основываясь на опыте лечения хронических болевых синдромов, целесообразно использовать габапентин при наличии в структуре острой боли нейропатического компонента [19].

3. Рекомендуются рассматривать вопрос об использовании габапентина в качестве компонента мультимодальной анальгезии (сильная рекомендация, средний уровень доказательности) [20].

Послеоперационная боль имеет ноцицептивный и нейропатический компоненты. Ноцицептивный обусловлен активацией периферических ноцицепторов с формированием потенциалов действия (ноцицептивных стимулов). Нейропатический компонент обусловлен повреждением нейрональных структур и характеризуется формированием центральной сенситизации. Клиническим результатом является феномен гипералгезии. Традиционные анальгетики (опиоиды, НПВС, парацетамол) не оказывают влияния на нейропатический компонент болевого синдрома.

Чаще всего габапентин назначают за 2 часа

до операции *per os* в дозах от 300 до 1200 мг. Длительность послеоперационного назначения варьирует от 3–4 до 30 суток, суточная доза от 900 до 1200 мг.

Целесообразность предоперационного назначения габапентина для снижения интенсивности послеоперационной боли подтверждена данными нескольких метаанализов [36, 37]. Согласно данным одного из них, назначение от 300 до 1200 мг габапентина снижает потребность в морфине от 20 до 60% [36].

В другом метаанализе представлен обзор всех клинических рандомизированных исследований ($n=26$, 1020 пациентов), выполненных в 2002–2007 гг. и оценивавших влияние габапентина на формирование послеоперационного болевого синдрома [37]. Значимое снижение интенсивности боли было отмечено у 75% пациентов, получавших габапентин однократно, и у 55,6% получавших длительно. Потребление опиоидов было снижено у 82,4% пациентов при однократном и у 77,8% при длительном приеме препарата.

Совокупность накопленных на сегодняшний день научных данных позволяет рекомендовать применение габапентина в дозах 900–1200 мг за 1–2 часа до кожного разреза при операциях с высоким риском возникновения нейропатического компонента в структуре послеоперационного болевого синдрома (ампутация, торакотомия, лапароскопическая холецистэктомия, паховое грыжесечение и т.д.).

Лидокаин (внутривенная инфузия)

В поврежденных при хирургическом вмешательстве нервах выявлен патологический для взрослого человека подтип эмбриональных Na^+ -каналов $-NaV1.3$. Они вовлечены в механизмы формирования нейропатической боли и повышения возбудимости нервных волокон [38], поскольку периферическая гиперальгезия отчасти обусловлена увеличением числа Na^+ -каналов в зоне повреждения.

При внутривенном введении лидокаин (а впоследствии его активный метаболит моноэтилглицинэксиледид) взаимодействует как с периферическими, так и с центральными потенциал-зависимыми Na^+ -каналами, расположенными на внутренней поверхности клеточной мембраны, препятствуя формированию как периферической, так и центральной сенситизации [39]. Показано, что при внутривенном введении лидокаина в спинномозговой жидкости возрастает концентрация нейротрансмиттера ацетилхолина, который усиливает нисходящее тормозное влияние, вы-

зывая аналгетический эффект, вероятно, за счет связывания с мускариновыми М3-рецепторами [40], ингибирования глициновых рецепторов [41] и высвобождения эндогенных опиатов [42].

Данные доказательной медицины, свидетельствующие об эффективности периоперационной инфузии лидокаина:

1. Периоперационная внутривенная инфузия лидокаина снижает интенсивность боли и потребность в опиоидах, а также длительность пареза кишечника, частоту послеоперационной тошноты и рвоты и сроки пребывания в клинике пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости, уровень доказательности — I [19].

2. Периоперационная внутривенная инфузия лидокаина характеризуется превентивным аналгетическим эффектом (т.е. превышающим по длительности 5,5 периодов полувыведения препарата, а именно >8 часов) после целого ряда хирургических вмешательств, уровень доказательности — I [19].

3. Внутривенная инфузия лидокаина может использоваться в качестве компонента мультимодальной аналгезии у взрослых пациентов при открытых и лапароскопических операциях на брюшной полости при отсутствии противопоказаний (слабая рекомендация, средний уровень доказательности) [20].

Мета-анализ 2010 года (16 рандомизированных исследований), позволил сделать заключение, что при абдоминальных операциях (как лапароскопических, так и открытых) периоперационная инфузия лидокаина сопровождается значимым снижением интенсивности послеоперационной боли и потребности в аналгетиках [43]. В большинстве исследований нагрузочный болюс лидокаина составлял 100 мг, скорость последующей инфузии варьировала в пределах 1,5–3 мг/кг/час. Снижение интенсивности боли (как в покое, так и при активизации) фиксировали в течение 48 часов после операции. Опиоид-сберегающий эффект лидокаина достигал 85%.

Авторы еще одного метаанализа видят наиболее перспективной областью применения методики внутривенной инфузии лидокаина именно лапароскопические операции, использование при которых эпидуральной аналгезии не является обоснованным [44].

Кстати говоря, этот факт уже учтен в некоторых клинических рекомендациях. В частности, в 2013 году канадская ассоциация общих хирургов совместно с канадской ассоциацией колопроктологов разработала и внедрила в клиническую практику рекомендации «Enhanced Recovery After Surgery Guideline» для пациентов, перенесших

операции в плановом порядке на толстом кишечнике [45]. В разделе 2 данных рекомендаций, посвященном интраоперационному анестезиологическому обеспечению, авторы указывают: «Интраоперационная инфузия лидокаина, болюс 100 мг до разреза, затем инфузия со скоростью 1-2 мг/кг/час рекомендуется пациентам, которым выполняются лапароскопические колоректальные операции, или открытые операции, в тех случаях, когда есть противопоказания для эпидуральной анестезии. Инфузия лидокаина может быть продолжена в палате пробуждения и прекращена перед переводом в хирургическое отделение. (Уровень доказательности — высокий)».

При выборе дозы и скорости инфузии лидокаина необходимо учитывать следующие факторы: а) пороговая токсическая концентрация препарата в плазме составляет ≥ 5 мкг/мл; б) болюсная доза лидокаина 1-1,5 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,5 мг/кг/час приводит к достижению плазменной концентрации ≈ 2 мкг/мл, т.е. существенно ниже токсической, в) согласно инструкции по применению препарата, максимальная суточная доза при в/в введении составляет 2000 мг.

Дексаметазон

Системное (внутривенное) введение дексаметазона в анестезиологической практике обычно рассматривается как мера профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. Однако, на наш взгляд, потенциал этого препарата в анестезиологии существенно шире.

На сегодняшний день имеются следующие данные доказательной медицины:

1. Внутривенное введение дексаметазона снижает интенсивность послеоперационной боли и потребность в опиоидных анальгетиках на протяжении ограниченного промежутка времени (уровень доказательности — I) [19].

2. Предоперационное назначение дексаметазона более эффективно, чем его интра- или послеоперационное введение (уровень доказательности — I) [19].

Максимальный эффект дексаметазона обычно развивается в течение 1-2 часов после его введения, в течение которых препарат проникает через клеточные мембраны и изменяет транскрипцию генов. Назначение стероидных препаратов за 60 минут до хирургической травмы является принципиальным для снижения интенсивности боли и воспалительной реакции тканей [46]. Если противовоспалительный эффект кортизола принять за 1, то соответствующее свойство преднизолона, метилпреднизоло-

на и дексаметазона можно характеризовать как 4, 5 и 25 [47]. В данном аспекте дексаметазон имеет неоспоримое преимущество. Биологическая активность введенного кортизола сохраняется в течение 8 часов, преднизолона — 24 часа, метилпреднизолона — 36 часов, дексаметазона — 72 часа [47]. Еще один плюс в пользу дексаметазона.

Механизмы анальгетического эффекта дексаметазона остаются недостаточно изученными. Связываясь с глюкокортикоидными рецепторами в цитозоле клеток, дексаметазон снижает уровень брадикинина в тканях (основного медиатора, который усиливает ноцицептивную стимуляцию из зоны повреждения), а также препятствует высвобождению нейропептидов из нервных окончаний [48].

Есть мнение, что анальгетический эффект однократного введения глюкокортикоидов вообще и дексаметазона в частности является следствием уменьшения локального отека тканей в зоне повреждения.

Наиболее «свежий» на сегодняшний день метаанализ анальгетической эффективности дексаметазона был представлен Batistaki с соавт. в 2017 году [49]. Авторами было проанализировано 41 исследование, выполненное в период 2006-2015 гг. Чаще всего использовалась доза 8 мг. В общей хирургии эффективность дексаметазона была максимальной при лапароскопических операциях, чаще всего, лапароскопической холецистэктомии. Доза препарата обычно составляла 8-10 мг, ее вводили за 90-100 минут до начала операции или во время индукции. Анальгетический эффект наблюдали в течение 12-24 часов.

Таким образом, накопленные на сегодняшний день данные (подтвержденные в том числе результатами нескольких метаанализов) позволяют говорить о целесообразности системного введения дексаметазона, характеризующегося анальгетическим, опиоид-сберегающим эффектом при ряде хирургических вмешательств. Указанные эффекты максимально проявляются при превентивном назначении препарата — за 1,5-2 часа до операции. Наиболее перспективной областью применения дексаметазона в качестве компонента анестезиологического обеспечения является лапароскопическая хирургия.

Возможные схемы безопиоидной анестезии и аналгезии

Перечисленные выше свойства неопиоидных анальгетиков и адъювантных препаратов позволили нам разработать и предложить для применения в клинике схемы безопиоидного

1. Холецистэктомия лапароскопическая (вариант 1) [50].

Этап	Рекомендуется
До операции	¹ Габапентин 600 мг <i>per os</i> за 2 часа до операции. За 20 мин до разреза дексмететомидин инфузия 0,3-0,6 мкг/кг/час. Кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в, кетамин 12,5 мг в/в во время индукции.
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ. Инфильтрация тканей в месте установки портов — ропивакаин 0,75%, левобупивакаин 0,5%, по 4-5 мл на каждый порт. Инфузия дексмететомидина 0,2-0,7 мкг/кг/час.
После операции	² Кеторолак 30 мг 2-3 раза в сутки в/м + парацетамол 1 г в/в капельно в течение 15 мин 4 раза в сутки. Габапентин 300 мг <i>per os</i> 3 раза в сутки в течение 2-3 суток.

¹ - при лапароскопической холецистэктомии послеоперационный болевой синдром имеет нейропатический компонент, за счет этого повышен риск формирования хронического послеоперационного болевого синдрома. Это обуславливает необходимость включения в схему мультимодальной аналгезии габапентина.

² - при наличии противопоказаний к назначению НПВС препарат этой группы может быть заменен на трамадол.

2. Холецистэктомия лапароскопическая (вариант 2) [50].

Этап	Рекомендуется
До операции	Габапентин 600 мг <i>per os</i> за 2 часа до операции. Кеторолак 30 мг (лорноксикам 8 мг) в/в. Кетамин 12,5 мг в/в во время индукции.
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ. Инфильтрация тканей в месте установки портов — ропивакаин 0,75%, левобупивакаин 0,5%, по 4-5 мл на каждый порт. Инфузия кетамина 3-4 мкг/кг/мин. Инфузия лидокаина 1-1,5 мг/кг/час.
После операции	Кеторолак 30 мг 2-3 раза в сутки в/м + парацетамол 1 г в/в капельно в течение 15 мин 4 раза в сутки. Габапентин 300 мг <i>per os</i> 3 раза в сутки в течение 2-3 суток.

3. Гемиколонэктомия лапароскопическая (вариант 1) [50].

Этап	Рекомендации
До операции	За 20 мин до разреза дексмететомидин, инфузия 0,3-0,6 мкг/кг/час. Кетамин 12,5 мг в/в во время индукции.
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ. Инфильтрация тканей в месте установки портов — ропивакаин 0,75%, левобупивакаин 0,5%, по 4-5 мл на каждый порт. Инфузия дексмететомидина 0,2-0,7 мкг/кг/час, инфузия лидокаина 1-1,5 мг/кг/час.
После операции	Парацетамол 1 г в/в капельно в течение 15 мин 4 раза в сутки + ¹ трамадол 100-200 мг в/м или в/в. Инфузия лидокаина в/в со скоростью 1-1,5 мг/кг/час в течение 24 часов.

¹ — НПВС в данной ситуации не используются вследствие повышения ими потенциального риска несостоятельности анастомозов.

4. Гемиколонэктомия лапароскопическая (вариант 2) [50].

Этап	Рекомендации
До операции	Кетамин 12,5 мг в/в во время индукции.
Во время операции	Общая анестезия, ИВЛ. Инфильтрация тканей в месте установки портов — ропивакаин 0,75%, левобупивакаин 0,5%, по 4-5 мл на каждый порт. Инфузия кетамина 3-4 мкг/кг/мин, инфузия лидокаина 1-1,5 мг/кг/час.
После операции	Парацетамол 1 г в/в капельно в течение 15 мин 4 раза в сутки + трамадол 100-200 мг в/м или в/в. Инфузия лидокаина в/в со скоростью 1-1,5 мг/кг/час в течение 24 часов.

(или низкоопиоидного, когда допускается введение 100 мкг фентанила во время индукции) анестезиологического обеспечения ряда хирургических вмешательств.

Заключение

Безопиоидная анестезия и аналгезия являются не модным течением в современной анестезиологии, а продиктованной временем необходимостью, позволяющей повысить качество лечения и безопасность пациентов. Данное направление имеет неплохие перспективы развития, о чем свидетельствует неуклонный рост количества научных публикаций, посвященных данной про-

блеме. Основой схем безопиоидной анестезии/аналгезии являются такие препараты, как НПВС (с учетом противопоказаний), кетамин (субанестетические дозы), дексмететомидин, габапентин, лидокаин (внутривенная инфузия), дексаметазон. Применение указанных препаратов обосновано с точки зрения современных представлений о патофизиологии острой послеоперационной боли, а также имеет доказательную базу. Задачей ближайшего времени является разработка схем безопиоидной или практически безопиоидной периоперационной аналгезии для различных типов хирургических вмешательств.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

ЛИТЕРАТУРА

- Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013 Mar;27(1):62-70. doi: 10.3109/15360288.2012.751956
- Clark DJ, Schumacher MA. America's Opioid Epidemic: Supply and Demand Considerations. *Anesth Analg.* 2017 Nov;125(5):1667-74. doi: 10.1213/ANE.0000000000002388
- Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain.* 2002 Jun;3(3):159-80. doi: https://doi.org/10.1054/jpai.2002.123652
- Oderda GM, Said Q, Evans RS, Stoddard GJ, Lloyd J, Jackson K, Rublee D, Samore MH. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother.* 2007 Mar;41(3):400-6. doi: 10.1345/aph.1H386
- Pizzi LT, Toner R, Foley K, Thomson E, Chow W, Kim M, Couto J, Royo M, Viscusi E. Relationship between potential opioid-related adverse effects and hospital length of stay in patients receiving opioids after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy.* 2012 Jun;32(6):502-14. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01101.x
- Kessler ER, Shah M, Grushkus SK, Raju A. Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: opioid-related adverse events and their impact on clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy.* 2013 Apr;33(4):383-91. doi: 10.1002/phar.1223
- Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience.* 1998 May;84(2):583-89. doi: 10.1016/S0306-4522(97)00556-3
- Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg.* 2002 May;94(5):1263-69, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200205000-00040
- Singleton PA, Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. *Future Oncol.* 2010 Aug;6(8):1237-42. doi: 10.2217/fon.10.99
- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006 Nov 17;127(4):679-95. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001
- Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg.* 1996 Mar;82(3):492-97. doi: 10.1097/00000539-199603000-00011
- Vosoughian M, Dabbagh A, Rajaei S, Maftuh H. The duration of spinal anesthesia with 5% lidocaine in chronic opium abusers compared with nonabusers. *Anesth Analg.* 2007 Aug;105(2):531-33. doi: 10.1213/01.ane.0000268496.46141.4f
- Hashemian AM, Omraninava A, Kakhki AD, Sharifi MD, Ahmadi K, Masoumi B, Mehrpour O. Effectiveness of local anesthesia with lidocaine in chronic opium abusers. *J Emerg Trauma Shock.* 2014 Oct;7(4):301-4. doi: 10.4103/0974-2700.142765
- Liu Q, Gold MS. Opioid-induced Loss of Local Anesthetic Potency in the Rat Sciatic Nerve. *Anesthesiology.* 2016 Oct;125(4):755-64. doi: 10.1097/ALN.0000000000001239
- Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. *Physiol Rev.* 2005 Oct;85(4):1271-301. doi: 10.1152/physrev.00024.2004
- Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, Del'Guidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter MW, De Koninck Y. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl homeostasis. *Nat Neurosci.* 2013 Feb;16(2):183-92. doi: 10.1038/nn.3295
- Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 1;176(9):1286-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3298
- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993 Nov;77(5):1048-56. doi: 10.1213/00000539-199311000-00030
- Schug S, Palmer G, Scott D, Halliwell R, Trinca J. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists. 4-th ed. Melbourne; 2015. 647 p. http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
- Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, Dellinger EP, Farrokhi E, Farjah F, Florence M, Helton S, Horton M, Pietro M, Varghese TK, Flum DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg.* 2015 Mar 1;150(3):223-28. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2239
- Kotagal M, Hakkarainen TW, Simianu VV, Beck SJ, Alfonso-Cristancho R, Flum DR. Ketorolac Use and Postoperative Complications in Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg.* 2016 Jan;263(1):71-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001260

23. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013 Jun;21(3):201-32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x
24. Волков ПА, Чурадзе БТ, Севалкин СА, Волкова ЮН, Гурьянов ВА. Дексметомидин как составляющая анальгетического компонента общей анестезии при лапароскопических операциях. *Анестезиология и Реаниматология*. 2015;60(1):4-8. <https://cyberleninka.ru/article/n/deksmedetomidin-kak-sostavlyayuschaya-analgeticheskogo-komponenta-obschey-anestezii-pri-laparoskopicheskikh-operatsiyah>
25. Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly MP, Brasher C, Mantz J, Dahmani S. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Oct;81(10):1105-17. doi: 10.1007/s40122-016-0045-2
26. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Dec;83(12):1294-1308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7
27. Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011 Jul;27(3):297-302. doi: 10.4103/0970-9185.83670
28. Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett*. 2012 Oct 31;529(1):70-74. doi: 10.1016/j.neulet.2012.08.008
29. Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Apr;64(4):301-7. doi: 10.4097/kjae.2013.64.4.301
30. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2013 Jul;154(7):1140-49. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.029
31. Эпштейн СЛ, Азарова ТМ, Сторожев ВЮ, Вдовин ВВ, Саблин ИА, Романов БВ, Мартынов АН. Общая анестезия без опиоидов в хирургии морбидного ожирения. Зачем и как? *Региональная Анестезия и Лечение Острой Боли*. 2016;10(1). doi: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-47-54
32. Баландин ВВ, Горобец ЕС. Безопиоидная анестезия, аналгезия и седация в хирургии опухолей головы и шеи. *Анестезиология и Реаниматология*. 2015;60(6):39-42. <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopioidnaya-anesteziya-analgeziya-i-sedatsiya-v-hirurgii-opuholey-golovy-i-shei>
33. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001 Jun;92(3):373-80. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00278-0
34. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1385-400. doi: 10.1213/01.ane.0000108501.57073.38
35. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004603. doi: 10.1002/14651858.CD004603.pub2
36. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007 Jun;104(6):1545-56, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000261517.27532.80
37. Clivatti J, Sakata RK, Issy AM. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009 Jan-Feb;59(1):87-98. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942009000100012> [Article in English, Portuguese]
38. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008 May-Jun;58(3):280-86. doi: 10.1590/S0034-70942008000300011 [Article in English, Portuguese]
39. Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2005 May;102(5):1023-30. doi: 10.1097/00000542-200505000-00023
40. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*. 2001 Jul;95(1):113-22. doi: 10.1097/00000542-200107000-00021
41. Biella G, Sotgiu ML. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res*. 1993 Feb 19;603(2):201-6. doi: 10.1016/0006-8993(93)91238-n
42. Cohen SP, Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):910-11. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00163.x>
43. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1149-63. doi: 10.2165/10898560-000000000-00000
44. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008 Nov;95(11):1331-38. doi: 10.1002/bjs.6375
45. Sawyer J, Morningstar B, Chung F, Siddiqui N, McCluskey S. Enhanced Recovery after Surgery Guideline: Perioperative Pain Management in Patients Having Elective Colorectal Surgery. A Quality Initiative of the Best Practice in General Surgery Part of CAHO's ARTIC program [Internet]. Toronto; 2013. Available from: https://www.sages.org/wp-content/uploads/2013/09/toronto-iERAS_Pain_Management_Guideline_March_2014.pdf
46. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg*. 2002 Nov;195(5):694-12. doi: 10.1016/S1072-7515(02)01491-6
47. Chin R Jr. Corticosteroids. In: Chernow B, ed. The pharmacologic approach to the critically ill patient. United States: Williams and Wilkins; 1988. p. 559-83.
48. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Mar;21(1):31-49. doi: 10.1016/j.bpa.2006.12.003
49. Batistaki C, Kaminiotis E, Papadimos T, Kostopanagiotou G. A Narrative Review of the Evidence on the Efficacy of Dexamethasone on Postoperative Analgesic Consumption. *Clin J*

Pain. 2017 Nov;33(11):1037-46. doi: 10.1097/AJP.0000000000000486
50. Овечкин АМ, Яворовский АГ. Безопиоидная аналгезия в современной хирургии – от теории к практике. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 234 с. <http://www.geotar.ru/lots/NF0013030.html>

REFERENCES

- Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013 Mar;27(1):62-70. doi: 10.3109/15360288.2012.751956
- Clark DJ, Schumacher MA. America's Opioid Epidemic: Supply and Demand Considerations. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1667-74. doi: 10.1213/ANE.0000000000002388
- Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002 Jun;3(3):159-80. doi: <https://doi.org/10.1054/jpai.2002.123652>
- Oderda GM, Said Q, Evans RS, Stoddard GJ, Lloyd J, Jackson K, Rublee D, Samore MH. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):400-6. doi: 10.1345/aph.1H386
- Pizzi LT, Toner R, Foley K, Thomson E, Chow W, Kim M, Couto J, Royo M, Viscusi E. Relationship between potential opioid-related adverse effects and hospital length of stay in patients receiving opioids after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy*. 2012 Jun;32(6):502-14. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01101.x
- Kessler ER, Shah M, Gruschus SK, Raju A. Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: opioid-related adverse events and their impact on clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy*. 2013 Apr;33(4):383-91. doi: 10.1002/phar.1223
- Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience*. 1998 May;84(2):583-89. doi: 10.1016/S0306-4522(97)00556-3
- Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1263-69, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200205000-00040
- Singleton PA, Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. *Future Oncol*. 2010 Aug;6(8):1237-42. doi: 10.2217/fon.10.99
- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006 Nov 17;127(4):679-95. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001
- Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1996 Mar;82(3):492-97. doi: 10.1097/00000539-199603000-00011
- Vosoughian M, Dabbagh A, Rajaei S, Maftuh H. The duration of spinal anesthesia with 5% lidocaine in chronic opium abusers compared with nonabusers. *Anesth Analg*. 2007 Aug;105(2):531-33. doi: 10.1213/01.an.0000268496.46141.4f
- Hashemian AM, Omraninava A, Kakhki AD, Sharifi MD, Ahmadi K, Masoumi B, Mehrpour O. Effectiveness of local anesthesia with lidocaine in chronic opium abusers. *J Emerg Trauma Shock*. 2014 Oct;7(4):301-4. doi: 10.4103/0974-2700.142765
- Liu Q, Gold MS. Opioid-induced Loss of Local Anesthetic Potency in the Rat Sciatic Nerve. *Anesthesiology*. 2016 Oct;125(4):755-64. doi: 10.1097/ALN.0000000000001239
- Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. *Physiol Rev*. 2005 Oct;85(4):1271-301. doi: 10.1152/physrev.00024.2004
- Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, Del'Guidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter MW, De Koninck Y. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl homeostasis. *Nat Neurosci*. 2013 Feb;16(2):183-92. doi: 10.1038/nn.3295
- Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and risk factors for chronic opioid use among opioid-naïve patients in the postoperative period. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1286-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3298
- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993 Nov;77(5):1048-56. doi: 10.1213/00000539-199311000-00030
- Schug S, Palmer G, Scott D, Hallivell R, Trinca J. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists. 4-th ed. Melbourne; 2015. 647 p. http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008
- Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, Dellinger EP, Farrokhi E, Farjah F, Florence M, Helton S, Horton M, Pietro M, Varghese TK, Flum DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg*. 2015 Mar 1;150(3):223-28. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2239
- Kotagal M, Hakkarainen TW, Simianu VV, Beck SJ, Alfonso-Cristancho R, Flum DR. Ketorolac Use and Postoperative Complications in Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg*. 2016 Jan;263(1):71-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001260
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013 Jun;21(3):201-

32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x
24. Volkov PA, Churadze BT, Sevalkin SA, Volkova YN, Guryanov VA. Dexmedetomidine as a part of analgesic component of general anesthesia for laparoscopic operations. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015;60(1):4-8. <https://cyberleninka.ru/article/n/deksmedetomidin-kak-sostavlyayuschaya-analgeticheskogo-komponenta-obshchey-anestezii-pri-laparoskopicheskikh-operatsiyah> (In Russ.)
25. Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly MP, Brasher C, Mantz J, Dahmani S. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Oct;81(10):1105-17. doi: 10.1007/s40122-016-0045-2
26. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Dec;83(12):1294-1308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7
27. Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011 Jul;27(3):297-302. doi: 10.4103/0970-9185.83670
28. Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett*. 2012 Oct 31;529(1):70-74. doi: 10.1016/j.neulet.2012.08.008
29. Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Apr;64(4):301-7. doi: 10.4097/kjae.2013.64.4.301
30. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2013 Jul;154(7):1140-49. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.029
31. Epshtoin SL, Azarova TM, Storozhev VYu, Vdovin VV, Sablin IA, Romanov BV, Martynov AN. General anesthesia without opioids in surgery for morbid obesity. What for and how? *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroi Boli*. 2016;10(1). doi: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-47-54 (In Russ.)
32. Balandin VV, Gorobec ES. Opioid-free anesthesia, analgesia and sedation in surgery of head and neck tumors. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015;60(6):39-42. <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopioidnaya-anesteziya-analgeziya-i-sedatsiya-v-hirurgii-opuholey-golovy-i-shei> (In Russ.)
33. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001 Jun;92(3):373-80. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00278-0
34. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1385-400. doi: 10.1213/01.ane.0000108501.57073.38
35. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004603. doi: 10.1002/14651858.CD004603.pub2
36. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007 Jun;104(6):1545-56, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000261517.27532.80
37. Clivatti J, Sakata RK, Issy AM. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009 Jan-Feb;59(1):87-98. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942009000100012> [Article in English, Portuguese]
38. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008 May-Jun;58(3):280-86. doi: 10.1590/S0034-70942008000300011 [Article in English, Portuguese]
39. Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2005 May;102(5):1023-30. doi: 10.1097/0000542-200505000-00023
40. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*. 2001 Jul;95(1):113-22. doi: 10.1097/0000542-200107000-00021
41. Biella G, Sotgiu ML. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res*. 1993 Feb 19;603(2):201-6. doi: 10.1016/0006-8993(93)91238-n
42. Cohen SP, Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):910-11. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00163.x>
43. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1149-63. doi: 10.2165/10898560-000000000-00000
44. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008 Nov;95(11):1331-38. doi: 10.1002/bjs.6375
45. Sawyer J, Morningstar B, Chung F, Siddiqui N, McCluskey S. Enhanced Recovery after Surgery Guideline: Perioperative Pain Management in Patients Having Elective Colorectal Surgery. A Quality Initiative of the Best Practice in General Surgery Part of CAHO's ARTIC program [Internet]. Toronto; 2013. Available from: https://www.sages.org/wpcontent/uploads/2013/09/toronto-iERAS_Pain_Management_Guideline_March_2014.pdf
46. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg*. 2002 Nov;195(5):694-12. doi: 10.1016/S1072-7515(02)01491-6
47. Chin R Jr. Corticosteroids. In: Chernow B, ed. The pharmacologic approach to the critically ill patient. United States: Williams and Wilkins; 1988. p. 559-83.
48. Buvenendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Mar;21(1):31-49. doi: 10.1016/j.bpa.2006.12.003
49. Batistaki C, Kaminiotis E, Papadimos T, Kostopanagiotou G. A Narrative Review of the Evidence on the Efficacy of Dexamethasone on Postoperative Analgesic Consumption. *Clin J Pain*. 2017 Nov;33(11):1037-46. doi: 10.1097/AJP.0000000000000486
50. Ovechkin AM, Iavorovskii AG. Bezopioidnaya analgezija v sovremennoi khirurgii — ot teorii k praktike. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2019. 234 p. <http://www.geotar.ru/lots/NF0013030.html> (In Russ.)

Адрес для корреспонденции

119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет),
кафедра анестезиологии и реаниматологии,
тел.: +7 (916) 143-96-21,
e-mail: ovehkin_alexei@mail.ru,
Овечкин Алексей Михайлович

Address for correspondence

119991, The Russian Federation,
Moscow, Trubetskaya Str., 8-2,
I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University,
Department of Anesthesiology and Resuscitation.
Tel.: +7 (916) 143-96-21,
e-mail: ovehkin_alexei@mail.ru,
Alexei M. Ovehkin

Сведения об авторах

Овечкин Алексей Михайлович, профессор, д.м.н.,
профессор кафедры анестезиологии и реанима-
тологии, Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
г. Москва, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>
Сокологорский Сергей Васильевич, профессор,
д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и ре-
аниматологии, Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
г. Москва, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0001-6805-9744>
Политов Михаил Евгеньевич, к.м.н., доцент ка-
федры анестезиологии и реаниматологии, Первый
московский государственный медицинский уни-
верситет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), г. Москва, Российская
Федерация.
<https://orcid.org/0000-0003-0623-4927>

Информация о статье

*Поступила 26 июня 2019 г.
Принята в печать 11 ноября 2019 г.
Доступна на сайте 31 декабря 2019 г.*

Information about the authors

Ovehkin Alexei M., MD, Professor of the Department
of Anesthesiology and Resuscitation, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Moscow,
Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>
Sokologorskiy Sergey V., MD, Professor of the
Department of Anesthesiology and Resuscitation, I.M.
Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0001-6805-9744>
Politov Mikhail E., PhD, Associate Professor of the
Department of Anesthesiology and Resuscitation, I.M.
Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-0623-4927>

Article history

*Arrived: 26 June 2019
Accepted for publication: 11 November 2019
Available online: 31 December 2019*